Kan Kültürlerinden İzole Edilen *Staphylococcus aureus* Suşlarının Metisiline ve Diğer Antimikrobiyal Ajanlara Direnç Durumlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of Resistance in Staphylococcus aureus *Strains Isolated From Blood Cultures to Methicillin and Other Antimicrobial Agents*

Tuğba Kula-Atik[1], Berrin Uzun[2]

[1]Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Balıkesir, Türkiye
[2]İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İzmir, Türkiye

Özet

Amaç: Kan kültürlerinden izole edilen bakterilerin sıklığının ve antimikrobiyal duyarlılıklarının değerlendirilmesi, klinisyenlere ampirik tedavi açısından yol gösterir. Kan dolaşımı infeksiyonlarından izole edilen bakteriler arasında *Staphylococcus aureus*'un önemli bir yeri vardır. Bu bakterilerdeki antibiyotik direnci ciddi tedavi sorunları oluşturur. Bu çalışmada kan dolaşımı infeksiyonlarından izole edilen *S. aureus* suşlarının antimikrobiyal duyarlılıklarının araştırılması ve hastane içindeki antibiyotik politikasına katkıda bulunulması amaçlanmıştır.
Yöntemler: Çalışmamızda yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen *S. aureus* suşlarının antibiyotik direnç durumları retrospektif olarak incelenmiştir. Kan kültürleri Ağustos 2017-Ağustos 2018 arasında BacT/Alert® 3D (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa), Ağustos 2018-Ağustos 2019 arasında Render BC128 (Shandong Huifa Electronics Technology Co., Jinan, Shandong, Çin) tam otomatize kan kültürü sistemlerinde yapılmıştır. Bakteri idantifikasyonu, konvansiyonel yöntemler ve BD Phoenix™ 100 (Becton Dickinson Co., Sparks, MD, ABD) otomatize idantifikasyon sistemi kullanılarak yapılmıştır. Bakterilerin antibiyotiklere duyarlılıkları, "European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing" önerileri dikkate alınarak aynı otomatize sistemle gerçekleştirilmiştir.
Bulgular: İki yıllık süre içerisinde 20 367 kan kültürü örneği incelenmiş, %22.1'inde üreme gözlenmiştir. İzole edilen 390 (%8.6) *S. aureus* suşunun 160 (%41.02)'ı metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA), 230 (%8.98)'u metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA) olarak belirlenmiştir. Vankomisin, teikoplanin, daptomisin, linezolid, kinupristin-dalfopristine karşı direnç saptanmamıştır. MSSA suşlarında kotrimoksazol (SXT)'e hiç direnç saptanmazken, bu suşlara karşı klindamisin, aminoglikozidler ve fusidik asidin oldukça etkin olduğu, diğer antibiyotiklerin ise %10-57 aralığında

Abstract

Objective: Evaluation of the frequency and antimicrobial susceptibility of organisms isolated from blood cultures, leads clinicians to start an empirical treatment. *Staphylococcus aureus* has an important place among organisms isolated from bloodstream infections. Antibiotic resistance in these organisms causes serious problems in the treatment of infections. In this study, we aimed to investigate antimicrobial susceptibility of *S. aureus* strains isolated from bloodstream infections and to contribute to the antibiotic policy in the hospital.
Methods: In our study, antibiotic resistance of *S. aureus* strains isolated from blood cultures of inpatients were investigated retrospectively. Blood cultures were performed with BacT/Alert® 3D (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France) between August 2017 and August 2018, and in Render BC128 (Shandong Huifa Electronics Technology Co., Jinan, Shandong, China) automated blood culture systems between August 2018 and August 2019. Bacterial identification was performed using conventional methods and BD Phoenix™ 100 (Becton Dickinson Co., Sparks, Maryland, USA) automated identification system. Antimicrobial susceptibility tests of bacteria were performed with the same automated system taking into consideration the recommendations of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing.
Results: During the two years period, 20 367 blood culture samples were examined, and culture positivity was observed in 22.1%. Of 390 (8.6%) *S. aureus* strains, 160 (41.02%) were identified as methicillin-resistant (MRSA) and 230 (8.98%) were identified as methicillin-sensitive (MSSA). There was no resistance against vancomycin, teicoplanin, daptomycin, linezolid, and quinupristin-dalfopristin. No resistance to trimethoprim-sulfamethoxazole (SXT) was detected in MSSA strains. Clindamycin, aminoglycosides and fusidic acid were also highly active against these strains, while

ORCID iDs of the authors: T.K.A. 0000-0002-2433-1977; B.U. 0000-0001-9115-5910

Cite this article as: Kula-Atik T, Uzun B. [Evaluation of resistance in Staphylococcus aureus strains isolated from blood cultures to methicillin and other antimicrobial agents]. *Klimik Derg.* 2020; 33(2): 132-6. Turkish.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:
Berrin Uzun, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İzmir, Türkiye
E-posta / E-mail: berrinuzun@gmail.com

(Geliş / Received: 18 Ekim / October 2019; Kabul / Accepted: 24 Nisan / April 2020)
DOI: 10.5152/kd.2020.28

değişen direnç oranlarına sahip olduğu gözlenmiştir. MRSA suşlarına karşı SXT direnç oranı %3.1 iken, denenen diğer antibiyotiklerin direnç oranları ise %43-91 aralığında değişkenlik göstermiştir.
Sonuçlar: Kontrolsüz antibiyotik kullanımı direnç gelişimini artırmaktadır. MRSA suşlarında tüm antimikrobiyallere ve ayrıca tüm *S. aureus* suşlarında florokinolonlara yüksek direnç saptanması göstermiştir ki, hastane içindeki antibiyotik politikası gözden geçirilmeli, akılcı antibiyotik kullanım farkındalığı oluşturulmalı ve bazı antibiyotiklerin kısıtlı kullanımı sağlanmalıdır.
Klimik Dergisi. 2020; 33(2): 132-6.
Anahtar Sözcükler: *Staphylococcus aureus*, kan kültürü, metisilin direnci, mikrobiyal ilaç direnci.

other antibiotics were found to have resistance rates ranging from 10% to 57%. While the SXT resistance rate to MRSA strains was 3.1%, the resistance rates of the other antibiotics tested ranged from 43% to 91%.
Conclusions: Uncontrolled use of antibiotics increases the development of resistance. High resistance was found to all antimicrobials in MRSA isolates and to fluoroquinolones in all *S. aureus* isolates. These show that antibiotic policy should be reviewed, awareness of rational antibiotic use should be established, and restricted use of some antibiotics should be implemented in the hospital.
Klimik Dergisi. 2020; 33(2): 132-6.
Key Words: *Staphylococcus aureus*, blood culture, methicillin resistance, microbial drug resistance.

Giriş

Toplumda ileri yaş grubunun artması, kronik hastalığı olanların yaşam sürelerinin uzaması, immünosüpresif ilaçların yaygın kullanılması ve tanı veya tedavi amacıyla girişimsel işlemlerin yaygınlaşması, nozokomiyal bakteriyemi sıklığını artırmaktadır. Kan dolaşımı infeksiyonlarında Gram-pozitif mikroorganizmalar özellikle stafilokoklar sık olarak izole edilmektedir (1).

Metisilin direnci stafilokok infeksiyonlarının tedavisinde kullanılabilecek antibiyotikleri oldukça sınırlamaktadır (2). Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) suşları tüm β-laktam grubu antibiyotiklere (beşinci kuşak sefalosporinler olan seftarolin ve seftobiprol hariç) dirençli olmakla birlikte makrolidler, linkozamidler, kinolonlar ve aminoglikozidlere de direnç gösterebilmektedir (3). Son yıllarda artış gösteren çoklu antibiyotik direnci, ciddi MRSA infeksiyonlarında tedavi seçeneklerini kısıtlayabilecek boyutlara ulaşmıştır. Bu nedenle antibiyotik direnç profillerinin düzenli olarak izlenmesi önemini korumaktadır (4). Bu amaçla çalışmamızda, yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen *S. aureus* suşlarının metisiline ve çeşitli antibiyotiklere direnç durumları incelenmiştir.

Yöntemler

Bu çalışma, 900 yatak kapasitesine ve çeşitli branşlarda toplam 19 adet yoğun bakım ünitesine sahip olan Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi'nin Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Ağustos 2017-Ağustos 2019 tarihleri arasında yatan hastalardan gönderilen kan kültürü örneklerinden izole edilen *S. aureus* suşlarının antibiyotiklere direnç durumları retrospektif olarak incelenmiştir.

Kan kültürü şişeleri, Ağustos 2017-Ağustos 2018 tarihleri arasında BacT/Alert® 3D (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) tam otomatize kan kültürü sisteminde, Ağustos 2018-Ağustos 2019 tarihleri arasında ise Render BC128 (Shandong Huifa Electronics Technology Co., Jinan, Shandong, Çin) tam otomatize kan kültürü sisteminde beş gün süreyle (*Brucella* şüphesi bildirilmişse yedi gün süreyle) inkübe edilmiştir. Üreme sinyali veren şişelerden Gram boyaması yapılmış ve örnekler %5 koyun kanlı agar ve eozin-metilen mavisi agarına ekilerek 37°C'de 24-48 saat süresince inkübe edilmiştir. Besiyerlerinde üreme gözlenen mikroorganizmalardan, koloni morfolojileri, Gram boyama özellikleri ve katalaz, koagülaz testleri gibi konvansiyonel yöntemlerle *S. aureus* olduğu düşünülen suşların, BD Phoenix™ 100 (Becton Dickinson Co., Sparks, MD, ABD) otomatize idantifikasyon sistemiyle tanımlamaları doğrulanmıştır. Her hastadan izole edilen ilk suş değerlendirmeye alınmıştır. İzole edilen mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıkları "European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing" (5) sınır değerlerine göre aynı otomatize sistemle belirlenmiştir. Sefoksitin direnci saptanması durumunda suşun metisiline dirençli olduğu kabul edilmiştir. Kontrol suşu olarak *S. aureus* ATCC 25923 kullanılmıştır.

Bulgular

İki yıllık süre içerisinde laboratuvarımıza 20 367 kan kültürü örneği gönderilmiş, gönderilen kan kültürü şişelerinin 4505 (%22.1)'inde üreme olmuştur. Üreme olan kan kültürlerinden izole edilen 390 (%8.6) *S. aureus* suşu çalışmaya dahil edilmiştir. *S. aureus* suşlarının %48.7'si dahili servislerde, %47.9'u yoğun bakım ünitelerinde ve %3.3'ü cerrahi servislerde tedavi gören hastalardan izole edilmiştir (Tablo 1). *S. aureus* suşlarının 160 (%41.02)'ı metisiline dirençli, 230 (%58.98)'u metisiline duyarlı saptanmıştır. Metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA) ve MRSA suşlarının antibiyotiklere direnç durumları Tablo 2'de verilmiştir. *S. aureus* suşlarında vankomisin, teikoplanin, daptomisin, linezolid, kinupristin-dalfop-

Tablo 1. Kan Kültürlerinden İzole Edilen *Staphylococcus aureus* Suşlarının Kliniklere Göre Dağılımı

Klinikler	Sayı (%)
Dahili Servisler	190 (48.7)
Yoğun Bakım Üniteleri	187 (47.9)
Cerrahi Servisler	13 (3.3)

Tablo 2. İzole Edilen *Staphylococcus aureus* Suşlarının Antibiyotik Direnç Oranları

Antibiyotik	*S. aureus* (n=390) Sayı* (%)	MRSA (n=160) Sayı* (%)	MSSA (n=230) Sayı* (%)
Levofloksasin	108/346 (31.2)	87/142 (61.2)	21/204 (10.2)
Siprofloksasin	126/384 (32.8)	101/158 (63.9)	25/226 (11)
Gentamisin	98/381 (25.7)	81/159 (50.9)	17/222 (7.6)
Eritromisin	147/390 (37.6)	112/160 (70)	35/230 (15.2)
Klindamisin	100/382 (26.1)	87/157 (55.4)	13/225 (5.7)
Tetrasiklin	85/354 (24)	63/145 (43.4)	22/209 (10.5)
Kotrimoksazol	4/307 (1.3)	4/126 (3.1)	0
Fusidik asid	107/363 (29.4)	94/149 (63)	13/214 (6)
Rifampisin	70/79 (88.6)	66/72 (91.6)	4/7 (57.1)

*Dirençli suş sayısı/incelenen suş sayısı.
MRSA: metisiline dirençli *S. aureus*, MSSA: metisiline duyarlı *S. aureus*.

ristine karşı direnç saptanmamıştır. Bu antibiyotikler tabloda belirtilmemiştir.

İrdeleme

Dolaşım sistemi infeksiyonlarının tanı ve tedavisi klinik bulguların yanı sıra laboratuvar sonuçlarıyla birlikte planlanmalıdır. Bakteriyemi teşhisinde kullanılan kan kültürleri otomatik kan kültürü sistemlerinin kullanıma girmesiyle daha hızlı ve güvenilir şekilde sonuçlanmaktadır (6). Çalışmamızda kan kültürlerindeki pozitiflik oranı %22.1 bulunmuştur. Kan kültürü pozitiflik oranlarını Şahin ve arkadaşları (7) %21, Altınöz ve arkadaşları (8) %24 olarak çalışmamıza yakın bulmuşlardır. Küçükateş ve arkadaşları (9) %16.8, Çetinkol ve arkadaşları (10) %17.1 oranlarıyla çalışmamızdan az, Güngör ve arkadaşları (3) %28 oranıyla daha fazla bulmuşlardır. Bu farklı oranların çalışmaların farklı hasta kapasitelerine sahip hastanelerde gerçekleştirilmiş olması veya yetersiz kan kültürü alınmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bizim çalışmamızdaki yüksek sayılabilecek kan kültürü pozitiflik oranının da çalışmamızın bir kısıtlılığı olarak hastanemizde alınan kan kültürlerinin sayıca nispeten az olmasına bağlanabileceği düşünülmüştür.

Kan kültüründen izole edilen *S. aureus* suşlarını inceleyen çalışmalarda, örneklerin gönderildiği klinikler çalışmamızla benzer şekilde sıklık sırasıyla dahili klinikler, yoğun bakım üniteleri ve cerrahi klinikler şeklindedir (8,11). Kan kültüründen izole edilen tüm suşları inceleyen çalışmalarda ise sıklık sırası yoğun bakım üniteleri, dahili klinikler ve cerrahi klinikler şeklinde değişmektedir (7,12). Kan kültürlerinden *S. aureus* izolasyonlarının daha çok dahili kliniklerde izlenmesinin sebebi, yoğun bakım ünitelerinde, servislerde yatan hastalara kıyasla daha fazla invazif girişim uygulanması ve göreceli olarak Gram-negatif bakteriyemilerin buralarda fazla görülmesine bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Kan dolaşımı infeksiyonu etkeni olarak *S. aureus* görülme sıklığı %12.7 (13), %8.9 (6), %24.8 (9), %22 (7), %13.7 (12) gibi çeşitli oranlarda saptanmaktadır. Çalışmamızda *S. aureus* saptanma oranı %8.6 olarak diğer çalışmalardan oldukça düşük bulunmuş olup bu oranın hastane tipine, büyüklüğüne ve hasta risk faktörlerine bağlı olarak değişebildiği doğrulanmıştır.

Stafilokokların klinik önemine ek olarak giderek artan metisiline karşı direnç oranları ciddi tedavi sorunlarına neden olmaktadır (1,2). Üstelik metisiline direnç bakterilerde, sefalosporinler ve karbapenemler de dahil olmak üzere tüm β-laktam antibiyotiklere direnç gelişmesine ve bu suşların makrolid, klindamisin, kloramfenikol, aminoglikozidler ve antiseptiklere daha dirençli olmalarına neden olmaktadır (7,13,14). *S. aureus* suşlarında metisilin direnci küresel sürveyans verilerine göre ülkeler, bölgeler, hastaneler ve hatta aynı hastanenin servisleri arasında değişkenlik gösterebilmektedir (15). Bu nedenle hastanedeki stafilokok suşlarının antimikrobiyal direnç durumlarının bilinmesi, hem tedavi protokolünün oluşturulması hem de epidemiyolojik değerlendirmeler açısından son derece önemlidir.

Ülkemizin Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi (UAMDSS) verilerine göre kan ve beyin-omurilik sıvısından izole edilen *S. aureus* suşlarında MRSA oranı 2011-2016 yıllarında sırasıyla %31.5, %25, %26.9, %27 ve %23.6 olarak belirlenmiştir (16). Ülkemizde kan dolaşımı infeksiyonlarında metisilin direncinin belirlendiği birçok çalışma yapılmış ve %18-%66 aralığında değişen farklı direnç oranları bildirilmiştir (3,8,11-13). Çetinkol ve arkadaşları (10), 2008-2012 yılları arasında sırasıyla %35.1, %29.3, %24.4, %20.4, %18.5 oranlarıyla azalan metisilin direnci bildirmişlerdir. Yüksekkaya ve arkadaşları (11) ise 2009-2013 yıllarında sırasıyla %33.3, %18.6, %23.2, %23.1, %34.4 gibi değişen oranlar bildirmişlerdir. Telli ve arkadaşları (17), *S. aureus* suşlarında metisilin direncini %15.3 saptarken Şay-Coşkun (12) %30.6 saptamış, Altınöz-Aytar ve arkadaşları (8) %66 gibi oldukça yüksek bir oranda bildirimde bulunmuşlardır. Ülkemizde gerçekleştirilen çalışmalarda gözlemlenen farklı oranlar, metisilin direncini takip ve önleme çalışmalarının önemini vurgulamaktadır. Çalışmamızda saptanan %40 oranı, UAMDSS verilerine göre oldukça yüksek olup ülke çapında gözlenen düşüş eğilimiyle uyuşmaması endişe vericidir. Bu durum infeksiyon kontrol çalışmalarının gözden geçirilmesi gerektiğini ve ek önlemlere ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Prevalansı ülkeden ülkeye farklılık göstermekte olan MRSA, tüm dünyada yaygın olarak görülmektedir. Doğu Asya ülkelerinde gerçekleştirilen çok merkezli sürveyans çalışmasında hastane kökenli MRSA oranlarının %22-86 arasında olduğu saptanmıştır (12). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde gerçekleştirilen benzer çok merkezli bir çalışmada hastane kökenli MRSA oranının infeksiyon yeri ve servis türüne göre %43-58 arasında değiştiği bildirilmiştir (18).

"European Antimicrobial Resistance Surveillance Network" (EARS-Net)'ün 2015 yılı raporunda, ortalama MRSA oranlarının azaldığı, 2009 yılından bu yana ilk kez %16.8 olarak en düşük seviyede tespit edildiği bildirilmiştir. Ancak bu pozitif gelişmeye rağmen, MRSA oranlarının yüksek olduğu ülkelerde bu mikroorganizmaların önemli bir sağlık problemi olmaya devam ettiği vurgulanmıştır (19). İnfeksiyon kontrol önlemleri ve antibiyotik kısıtlama programlarının direnç oranlarında azalma sağlayabileceği bilinmekle birlikte, ülkemizdeki çalışmalarda tespit edilen farklı oranlar, infeksiyon kontrolüyle ilgili önlemlerin yeterli düzeyde alınamadığını düşündürmektedir.

Stafilokoklarda artan metisilin direnci nedeniyle tedavide glikopeptidlerin yaygın olarak kullanılması, vankomisine duyarlılığı azalmış *S. aureus* suşlarının ortaya çıkmasına neden olmuştur. Vankomisine duyarlılığı azalmış ilk suş 1996'da Japonya'dan bildirilmiş, bunu ABD ve daha sonra başka ülkeler izlemiştir (20). Çalışmamızda otomatize sistemle vankomisine dirençli bir suş saptanmamıştır. Daha düşük yan etki göstermesi nedeniyle vankomisine alternatif olarak kullanılan diğer bir glikopeptid olan teikoplanine karşı direnç, ülkemizin verileriyle benzer olarak bizim çalışmamızda da tespit edilmemiştir (11,12,21).

Glikopeptidlerin kullanımını sınırlayan faktörler yeni antibiyotiklere ihtiyaç duyulmasına sebep olmuştur (11). Oksazolidinon grubunun ilk temsilcisi olan linezolid, özellikle MRSA kaynaklı gerek deri ve yumuşak doku infeksiyonları, gerekse toplum ve hastane kökenli pnömoni tedavisinde alternatif olarak kullanılmaktadır (4). *S. aureus* suşlarında linezolid di-

renci EARS-Net raporunda Avrupa ülkelerinde %0.1 olarak bildirilmiştir (19). ABD'de yapılan geniş çaplı sürveyans çalışmasında ise MSSA suşlarında linezolid direncine rastlanmazken, MRSA suşlarında %0.1 oranında direnç tespit edilmiştir (22). Ülkemiz UAMDSS verilerine göre linezolid direnci %2.3 oranındadır. Çalışmamızda da ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalara benzer biçimde linezolid direnci saptanmamıştır (4,8,11). Daptomisin, *S. aureus*'a bağlı deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında, bakteriyemi ve endokardit tedavisinde alternatif olarak kullanılabilecek bir diğer ajandır (21). Çalışmamızda ve kandan izole edilen *S. aureus* suşlarının incelendiği ülkemizdeki benzer çalışmalarda daptomisin direnci tespit edilmemiştir (23).

Çalışmamızda MRSA suşlarında kotrimoksazol (SXT) direnci %3.1 saptanırken, MSSA suşlarında direnç saptanmamıştır. Ülkemizdeki birçok çalışmaya göre hem MRSA hem de MSSA suşlarında saptanan düşük direnç dikkat çekicidir (3,4,8,11). Bu veriler ışığında yaşamsal risk taşımayan *S. aureus* infeksiyonlarının tedavisinde SXT'nin alternatif bir antibiyotik olduğu düşünülmüştür.

Makrolid-linkozamid-streptogramin B (MLSB) grubu antibiyotikler hem MRSA hem de MSSA'ların sebep olduğu deri ve yumuşak doku infeksiyonlarının tedavisinde, ayrıca penisilin alerjisi olan hastalarda kullanılmaktadır (14,24). Ülkemizde yapılan çalışmalarda eritromisin ve klindamisin direnci sırasıyla MRSA suşlarında %64-84 ve %55-70; MSSA suşlarında %13-17 ve %3-17 olarak bulunmuştur (3,4). Çalışmamızda da ülkemizin verileriyle uyumlu olarak MRSA suşlarında eritromisin ve klindamisin direnci sırasıyla %70 ve %55.4, MSSA suşlarında %15.2 ve %5.7 olarak bulunmuştur. Klindamisinin MRSA suşlarında kullanılamayacağı ve MSSA suşları için tercih edilebilir olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda gentamisin direnci MRSA ve MSSA suşlarında sırasıyla %50.9 ve %7.6 olarak bulunmuştur. Ülkemizdeki çalışmalarda gentamisin direnci MRSA suşlarında %84, MSSA suşlarında %4 (3), *S. aureus* suşlarında ise %7.1 (12) olarak tespit edilmiştir. Oldukça değişken saptanan aminoglikozid direnci, hastaneye göre belirlenmeli ve her hastane kendi kullanım politikasını oluşturmalıdır. Çalışmamızın sonuçlarına göre MSSA suşlarında aminoglikozidlerin alternatif bir antibiyotik olduğu, ancak MRSA suşlarında kullanılamayacağı tespit edilmiştir.

Glikopeptidlere alternatif olarak kullanılabilen fusidik aside karşı direnç, çalışmamızda MRSA suşlarında %63, MSSA suşlarında %6 bulunmuştur. Ülkemizde yapılan çalışmalarda, fusidik asid direnci, MRSA suşlarında çalışmamızdan oldukça düşük, MSSA suşlarında ise çalışmamıza yakın bulunmuştur (4,21,24). Bu çalışmalarda glikopeptid direncinin önlenmesi açısından fusidik asidin iyi bir alternatif olduğu değerlendirilmesine karşın, çalışmamızın sonuçlarına göre MRSA infeksiyonlarında fusidik asidin kullanılmaması gerektiği, ancak MSSA infeksiyonlarında bir alternatif olabileceği düşünülmüştür.

Florokinolonlar, stafilokok infeksiyonlarında çok sık kullanılmayan ajanlardandır. Ülkemizdeki çalışmalarda siprofloksasin direnci MRSA suşlarında %35-53, MSSA suşlarında %4-7 arasında değişmektedir (3,4). Çalışmamızda MRSA ve MSSA suşlarında siprofloksasin direnci sırasıyla %63.9 ve %11, levofloksasin direnci %61.2 ve %10.2 olarak, benzer çalışmalardan daha yüksek oranda tespit edilmiştir. Bu durum, hastane içinde bu ajanların yaygın kullanımına bağlanmış olup florokinolon grubunun kullanımına kısıtlama getirilmesi gerektiğini göstermiştir.

Çalışmamızla saptadığımız kan kültürlerindeki pozitiflik oranı ülkemizin verileriyle benzerlik gösterirken, kan kültürlerinden *S. aureus* izole edilme oranının düşük olması ülkemiz verilerinden farklı bulunmuştur. *S. aureus* suşlarında izlenen metisilin direnci, ülkemiz ve dünya verilerinde vurgulanan düşme trendine karşın %40 gibi yüksek bir oranda saptanmıştır. Çalışmamızda *S. aureus* suşlarında vankomisin, teikoplanin, daptomisin, linezolide karşı direnç saptanmamıştır. Diğer antibiyotiklerden SXT'nin, MRSA ve MSSA suşları için etkin bir ajan olduğu, MSSA suşları için SXT'den sonra klindamisin, aminoglikozidler ve fusidik asidin oldukça etkin olduğu saptanmıştır. MRSA suşları için SXT dışındaki diğer antimikrobiyallere oldukça yüksek direnç oranlarının saptanmış olması, MRSA suşlarının tedavisinde kullanılacak ajanlarda çok daha dikkatli olunması gerektiğini göstermiştir. Florokinolonlara karşı belirlenen yüksek direnç, hastane içinde florokinolonların daha kısıtlı kullanılması gerektiğini göstermektedir. Tüm bu veriler ışığında hastane infeksiyonu kontrol protokolünün yeniden gözden geçirilerek gerekli önlemlerin alınması gerektiği sonucuna varılmıştır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Kaynaklar

1. Doğanay M. Sepsis. *In:* Willke A, Söyletir G, Doğanay M, eds. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi.* 2. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 621-36.
2. Uzun B, Karataş Şener AG, Güngör S, Afşar İ, Yüksel Ergin Ö, Demirci M. Staphylococcus aureus suşlarındaki metisilin direncinin belirlenmesinde sefoksitin disk difüzyon testi, otomatize sistem ve kromojenik besiyerinin karşılaştırılması. *Mikrobiyol Bül.* 2013; 47(1): 11-8. [Crossref]
3. Güngör S, Karaayak Uzun B, Gül Yurtsever S, Baran N. Kan kültürlerinden izole edilen Staphyloccocus aureus suşlarında antibiyotiklere direnç. *Ankem Derg.* 2012; 26(4): 171-5. [Crossref]
4. Arıcı N, Aksaray S. Klinik örneklerden izole edilen Staphylococcus aureus suşlarının metisilin direncinin belirlenmesi ve antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması. *Ankem Derg.* 2019; 33(2): 70-6.
5. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 9.0, valid from 2019-01-01 [İnternet]. Basel, Switzerland: EUCAST [erişim 18 Ekim 2019]. https://eucast.org/clinical_breakpoints/.
6. Çetin F, Mumcuoğlu İ, Aksoy A, Gürkan Y, Aksu N. Kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal duyarlılıkları. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi.* 2014; 71(2): 67-74.
7. Şahin İ, Öztürk E, Yavuz MT, *et al.* Kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmaların dağılımı ve antimikrobiyal duyarlılıkları. *Düzce Tıp Dergisi.* 2013; 15(2): 11-4.
8. Altınöz Aytar A, Öksüz Ş, Şahin İ, Öztürk CE, Avcıoğlu F. Kan kültürlerinden izole edilen Staphylococcus aureus suşlarında antibiyotiklere direnç. *Ankem Derg.* 2013; 27(2): 60-3. [Crossref]

9. Küçükateş E, Gültekin N. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal duyarlılıkları. *Haseki Tıp Bülteni.* 2016; 54(2): 97-102. [Crossref]
10. Çetinkol Y, Çakır FÖ, Enginyurt Ö. Kan kültürlerinden izole edilen Staphylococcus aureus suşlarında metisiline direncin yıllara göre değişimi. *Ankem Derg.* 2013; 27(1): 38-42. [Crossref]
11. Yüksekkaya Ş, Opuş A, İrenç Güvenç H, *et al.* 2009-2013 yılları arasında Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde kan kültüründen izole edilen Staphylococcus aureus suşlarının antimikrobiyal ajanlara duyarlılıklarının değerlendirilmesi. *Ankem Derg.* 2017; 31(1): 1-6.
12. Şay Coşkun US. Kan kültürlerinden üreyen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *Ankem Derg.* 2018; 32(2): 45-52.
13. Ünal S. MRSA problemi. *Ankem Derg.* 2009; 23(Suppl. 2): 1-12.
14. Uzun B, Güngör S, Pektaş B, *et al*. Klinik stafilokok izolatlarında makrolid-linkozamid-streptogramin B (MLSB) direnç fenotipleri ve telitromisin etkinliğinin araştırılması. *Mikrobiyol Bül.* 2014; 48(3): 469-76. [Crossref]
15. Lakhundi S, Zhang K. Methicillin resistant Staphylococcus aureus: molecular characterization, evolution and epidemiology. *Clin Microbiol Rev.* 2018; 31(4): e00020-18. [Crossref]
16. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi [İnternet]. Ankara: Sağlık Bakanlığı [erişim 18 Ekim 2019]. https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/uamdss.
17. Telli M, Okulu Y, Pat Y. Staphylococcus aureus suşlarında metisiline direnç oranındaki değişim: Metisiline direnç azalıyor mu? *Ankem Derg*. 2018; 32(3): 103-8.
18. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, *et al.* Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013; 34(1): 1-14. [Crossref]
19. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance Report: Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) [İnternet]. Stockholm: ECDC [erişim 18 Ekim 2019]. https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2015.pdf.
20. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother*. 1997; 40(1): 135-6. [Crossref]
21. Özel Y, Büyükzengin KB, Yavuz MT. Klinik örneklerden izole edilen metisiline dirençli ve duyarlı Staphylococcus aureus suşlarının antibiyotik direnç profilinin araştırılması. *Ankem Derg*. 2017; 31(2): 41-7.
22. Flamm RK, Mendes RE, Hogan PA, Streit JM, Ross JE, Jones RN. Linezolid Surveillance Results for the United States (LEADER Surveillance Program 2014). *Antimicrob Agents Chemother*. 2016; 60(4): 2273-80. [Crossref]
23. Dinç F, Dinç FT, Akça B, Sınırtaş AM, Özakın C. Kandan izole edilen metisiline dirençli Staphylococcus aureus (MRSA) suşlarının CLSI ve EUCAST kriterlerine göre vankomisin, tigesiklin, linezolid ve daptomisin in vitro duyarlılık sonuçları. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg.* 2011; 41(3): 120-6.
24. Yıldız Ö, Çoban AY, Şener AG, *et al.* Antimicrobial susceptibility and resistance mechanisms of methicillin resistant Staphylococcus aureus isolated from 12 hospitals in Turkey. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2014; 13: 44. [Crossref]